Lane Medical Library

ZUR KENNTNIS DER PYROGALLOLVERGIFTUNG

NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VON

ISRAIL SCHAPIRO

AUS GRODOWKA, RUSSLAND

TAG DER PROMOTION: 8. MÄRZ 1913

DRUCK VON JULIUS KLINKHARDT IN LEIPZIG

1913

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus

Sonderdruck aus „FOLIA HAEMATOLOGICA“, I. Teil, Archiv,
Band XV, Heft 2, Verlag von Dr. Werner Klinkhardt in Leipzig.

Meiner geliebten Mutter

Aus dem mikroskopisch-hämatologischen Laboratorium der II. med. Klinik zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus).

Zur Kenntnis der Pyrogallolvergiftung.

Von

J. Schapiro (Grodowka, Rußland).

Bei der noch immer dunkeln Nosogenese der perniziösen Anämie steht heute das Studium der experimentellen Vergiftungsanämien im Vordergrund des Interesses.

Besonders eingehend sind bisher die experimentellen Phenylhydrazin- und Toluylendiaminanämien studiert worden, die in bezug auf morphologische Blutveränderung, Leber- und Knochenmarksveränderung, Resistenzänderung der Erythrozyten mancherlei Analogien mit der menschlichen perniziösen Anämie darbieten (Morawitz, v. Domarus).

Das Phenylhydrazin und Toluylendiamin sind, abgesehen davon, daß sie Erythroschise (Mikrozytenbildung, Heinzkörperbildung) mit leichter lipolytischer Andauung der Erythrozyten (Anisozytose und Poikilozytose) verursachen, wodurch an den Erythrozyten die morphologischen degenerativen Veränderungen der hyperchromen hämotoxischen Anämie hervorgerufen werden, auch noch Blutfarbstoffe, welche das Hämoglobin in Methämoglobin umwandeln.[1])

[1]) Über eine Reihe methämoglobin- und hämatin-bildender Gifte, welche uns interessieren, liegt zurzeit folgende Literatur vor:

Helvellasäure (1). Bostroem, Arch. f. klin. Med. 1883, Bd. XXXII, S. 209. „Das Lorchelgift ist ein Blutgift, es laugt das Hämoglobin der roten Blutkörperchen schnell aus, wodurch sehr bald die Folgen der Verarmung an Sauerstoffträgern sich einstellen, Hämoglobinurie und Ikterus hervorgerufen werden, welch letzterer demnach exquisit hämatogener*) Natur ist."

Phenylhydrazin (2). Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem, Bd. IX, S. 34. Es bildet in vitro mit Blut vereinigt Homochromogen, intrakorpuskulär einverleibt bildet sich im Blut ein Farbstoff mit einem Absorptionsstreifen hinter D.

*) Verumtlich liegt wohl doch, wie bei Toluylendiamin, Hepatotoxikose vor. (Sch.)

Zu diesen methb-bildenden hämolysierenden und anämisierenden Giften soll auch die Pyrogallussäure gehören.

Über die Einwirkung der Pyrogallussäure auf das Blut existieren bereits eine Reihe älterer Arbeiten: Claude Bernard (7), Personne (8), Judell (9) und Wedl (10) u. a. Die zerstörende Wirkung der Pyro-

---

Toluylendiamin (3). Stadelmann, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. XIV, S. 23, 422.

Affanassiew, Zeitschr. f. klin. Med. 1883, Bd. VI.

Joannovicz und Pick, Zeitschr. f. Pathologie u. Therapie, Bd. VII, S. 185.

Hunde bekommen Ikterus, Katzen Hämoglobinurie.

In vitro mit Blut versetzt bildet sich in letzterem der Hämatinstreifen.

Sauerstoffgehalt des Blutes sinkt (Feitelberg, Dorpat 1883).

Nitrobenzol (4). Filehne, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. IX.

L. Lewin, Virchow Archiv 1879, Bd. LXXVI, S. 443.

Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. II, S. 61.

Das Blut von Hunden (seltener Kaninchen) enthält bei intrakorpuskulärer Einverleibung schokoladenartige Farbe. In vitro bildet sich neben den Oxyhämoglobinstreifen der Hämatinstreifen (zwischen 32 und 35, C30 bis D47).

Das Blut, rotbraun gefärbt, enthält neben Methämoglobin auch NOHb.

Das Blut verliert die Fähigkeit Sauerstoff aufzunehmen.

Chlorsaures Kali ($KClO_3$) [5]. Marchand, Virchow Archiv, Bd. LXXVII.

Jaederholm, Zeitschr. f. Biologie 1877, Bd. XII.

Ries, Berl. klin. Wochenschr. 1882.

Huber, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 41, S. 1923.

„Bei Kaninchen Hämatin im Harn, Braunfärbung des Blutes.

Bei Katzen bildet sich — wenigstens extra corpus — meist aus Methämoglobin rasch Kathämoglobin, welches im Gegensatz zu Methämoglobin in Wasser unlöslich ist.

Die Sektion zeigt, daß das Blut schokoladenbraun und die Niere mit Methämoglobinzylindern infarziert ist.

Bei Menschen: Schokoladenbraunfärbung des Blutes. Methämoglobin wird nämlich erst bei stärkerer Konzentration spektroskopisch nachweisbar. Setzt man dem verdünnten Blut einige Tropfen Aqua amygd. amar. zu, so tritt an Stelle der braunen Farbe sofort eine schön rote, indem sich Zyanhämoglobin bildet.“ (Kobert, Kompendium der Toxikologie.)

Über morphologische Veränderungen siehe auch Ries (6).

Bei den meisten Blutgiften, die neben Erythrorrhexis und Erythrolyse gleichzeitig Methämoglobin bilden, sind die Zeichen des Blutkörperchenzerfalls mikroskopisch nachzuweisen; man findet blasse Blutkörperchen und Schatten, auch verwaschene Konturen oder degenerative Veränderungen, wie hämoglobinämische Heinzkörper-Degeneration (L. Krehl und Marchand, Handbuch d. Allgem. Pathologie 1912, S. 82).

gallussäure wurde zuerst von Wedl ausführlich beschrieben. Die Körperchen quellen in vitro in der Säure auf, verlieren ihre rötliche Färbung und ihre napfförmige Vertiefung. Die Vorgänge im Innern des Körperchens sind wesentlich zweierlei Art: es wird eine körnig getrübte mit einem Stich ins gelbbraunliche, und eine klumpige, das Licht stärker brechende, zirkumskripte Masse verschiedenen Umfanges ausgeschieden, welch letztere an der peripheren Schicht des Körperchens haftet und in den kleineren jüngeren Körperchen verhältnismäßig mehr Raum einnimmt. Zugleich ist eine scharf begrenzte Kortikalschicht erschienen. Nun trennt sich das im Zentrum zusammengeballte Koagulum von dem Stroma und es bleibt entweder die hyaline Substanz isoliert zurück, oder es zeigt dieselbe noch eine Anzahl Formveränderungen.

Neisser (11) konnte die wichtigen Aufschlüsse von Wedl (4) in vollem Umfange bestätigen, zugleich aber erweitern; er beschreibt in seinem Artikel einen Fall von Vergiftung mit Pyrogallussäure, welchen er in der dermatologischen Klinik bei Simon in Breslau beobachtet hat. Infolge dieses Falles machte Neisser einige Experimentaluntersuchungen über den Einfluß der Pyrogallussäure auf den Tierorganismus, wobei er für die Versuche Kaninchen gebrauchte. (Kaninchen und Hunde zeigen insofern eine bedeutende Verschiedenheit, als erstere für das Gift um vieles widerständiger sind. Es verhalten sich etwa 1 kg Kaninchen wie 3—4 kg Hund, oder, die Pyrogallussäure ist für den Hund ein drei- bis viermal stärkeres Gift als für das Kaninchen. Die Resultate dieser Untersuchung beziehen sich hauptsächlich auf die Kenntnis der dabei beobachteten Blutveränderungen (Erscheinung der Schatten und Bruchstücke der roten Blutkörperchen). Jedenfalls ist die Zerstörung der roten Blutkörperchen durch die Pyrogallussäure tatsächlich erwiesen und die Bildung von Schatten wie erythrorrhektischer Fragmente sicher beobachtet.

Affanassiew (12) fand unter dem Einfluß der Pyrogallussäure bei Hunden (0,1—0,2 g auf 1 kg des Körpergewichtes unter der Haut) schon einige Stunden nachher starke Veränderungen im Blute. Das Blut wird ganz schwarz, dann wird der zentrale Teil der roten Blutkörperchen wie geronnen; später schnüren sich kleine gefärbte Körnchen ab, und endlich erscheinen die Schatten.

Er hat auch die Leber mikroskopisch untersucht und folgendes konstatiert: Sehr starke Injektion der Gallenkapillaren, sowohl im Zentrum der Läppchen, wie auch an der Peripherie. Um die Vena centralis und Vena sublobularis herum sind die Gallenkapillaren stark und varikös erweitert, zuweilen zerrissen, zuweilen enthalten sie einige gallige Konkremente; an der Peripherie des Läppchens um die Inter-

lobularräume herum erscheinen die Gallenkapillaren als sehr regelmäßiges sechseckiges Netz. Die Blutkapillaren sind erweitert und mit Zerfallsprodukten der roten Blutkörperchen angefüllt.

Der Autor hat in seinen folgenden Arbeiten auch den Einfluß der Pyrogallussäure und anderer Agentien bei Kaninchen studiert. Auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen gelangte er zu folgenden Resultaten: „Vor allem sollen wir die Tatsache als entschieden konstatieren, daß man in einigen Vergiftungsfällen mit Toluylendiamin oder Pyrogallussäure im Blute bestimmte Kennzeichen seiner Zerstörung finden kann (Blaßwerden der Blutkörperchen, Veränderung ihrer normalen Form, Abschnürung von Körnchen, Auftreten dieser anormalen Körnchen im Plasma, und zuweilen sogar von wirklichen Schatten, ohne daß man das gelöste Hämoglobin oder Methämoglobin im Harn nachweisen kann). Die Pyrogallussäure nimmt in ihrer Wirkung auf das Blut zwischen Glyzerin und Toluylendiamin die Mitte ein. Jedenfalls kann man die Bildung von Schatten im Blut sehr bald nach der Vergiftung nachweisen.“

In der Leber hat der Autor außer den nicht starken Erscheinungen von Fettdegeneration und Koagulationsnekrose der Leberzellen, besonders im Zentrum der Azini, auch eine schwache Infiltration mit runden Elementen um die Vena centralis und sublobularis herum und auch zum Teil in den interlobulären Zwischenräumen konstatiert.

E. Baumann und Herter (13) fanden unter dem Einfluß der Pyrogallussäure bei Hunden folgendes: Der schwarzbraune Urin gab braunschwarze Farbenreaktion mit oxydhaltigen Eisenoxydulsalz. An der Leiche haben sie folgendes festgestellt: Leber dunkel gefärbt; Galle dunkel braungelb, zähe; Milz schwarzblau, ebenso die mit kleinen hämorrhagischen Herden durchsetzten Nieren. Blut wäßrig; das bräunlich verfärbte Serum zeigt nochmalige Gerinnung. Der in der Blase enthaltene rötlich braune Urin zeigt den Absorptionsstreifen des Methämoglobins.

Von neueren Autoren hat nur Tallquist (14) die Wirkung des Pyrogallols und des Pyrodin bei Hunden und Hündinnen eingehend studiert. Er kam zu folgenden Resultaten:

Zur Erzeugung einer progressiven Anämie zeigten sich beide benutzten Mittel — Pyrogallol und Pyrodin — wohl geeignet und in der Regel konnte die Anämie mit Hilfe derselben auf einen hohen Grad getrieben werden. Bei Pyrodin wurde eine Anfangsdosis von 0,01 g benutzt. Nur bei einem Experiment kam eine Anfangsdosis von 0,1 g zur Anwendung, welche jedoch einen so starken Effekt hatte, daß der

Autor für nötig hielt, die Dosis wieder zu vermindern, um nicht einen zu schnellen Schluß des Versuches zu riskieren.

Bei den Versuchen mit Pyrogallol, welches eine bedeutend weniger intensive Wirkung besitzt als Pyrodin, begann der Autor mit 0,2 g. Er paßte unter Leitung des Blutbefundes, je nach der Toleranz der verschiedenen Tiere, die Versuche so ab, daß eine möglichst langsame und allmählich sich entwickelnde Anämie erzeugt wurde.

Auch in bezug auf den Umfang der morphologischen Blutveränderungen besteht ein bestimmter Unterschied bei den beiden vom Autor angewandten Stoffen Pyrogallol und Pyrodin.

Bei den Pyrodinversuchen findet man schon frühzeitig im Blut Erythrozyten mit derartigen körnigen Bildungen, wie sie von Heinz näher beschrieben und abgebildet sind.

Bei den Pyrogallolversuchen treten diese körnigen Bildungen weit weniger hervor. Anfangs fehlen sie meist völlig, aber auch bei Einwirkung von größeren Dosen, gegen Ende des anämischen Stadiums, sind sie ziemlich gering an Zahl, so daß sie sich meistens nur in vereinzelten Erythrozyten nachweisen lassen. Ganz von derselben Beschaffenheit, wie bei der Pyrodinvergiftung, scheinen übrigens die Innenkörper hier nicht zu sein. Sie sind in der Regel kleiner, zeichnen sich nicht so scharf ab, werden überhaupt nur wenig von Farbstoffen gefärbt und treten bei Behandlung mit Essigsäure auch nicht so markant hervor. Unsicher ist auch, ob dieselben frei ins Plasma übergehen.

Ein bedeutender Unterschied besteht ferner hinsichtlich der Einwirkung des Pyrogallols auf das Blutkörperchen als Ganzes. Die Erythrozyten behalten hier zum größten Teil annähernd normale Gestaltung, mit ziemlich wohl begrenzten Konturen und bestehender Dellenform bei. Dagegen werden auch hier Formveränderungen allgemeiner Art beobachtet, so daß auf dem Höhestadium der Anämie Poikilozyten in nicht geringer Menge angetroffen werden. Jedoch besteht die große Masse der roten Blutkörperchen noch immer aus wohl abgerundeten, dem Äußern nach ziemlich unberührten Formen. Auch werden wirkliche Fragmente roter Blutkörperchen sehr selten beobachtet.

Zu bemerken ist ferner, daß es bei diesen Versuchen in keinem Falle zu einer Auflösung der Blutkörperchen in der Blutbahn mit Übergang von gelöstem Hämoglobin in das Plasma kam.

[Wir finden also, daß im Gegensatz zu Pyrodin und Toluylendiamin, welche Gifte das typische Blutbild hyperchromer Anämie erzeugen können, hier der Beschreibung nach ein bloß hypochrom anämisches Blutbild erzeugt wird.]

Aus dem Sektionsbefunde ist bei Pyrogallolversuchen folgendes zu verzeichnen: Mehr oder weniger hochgradiger Milztumor, fettige Degeneration und Pigmentierung der Leber mit meistens leichter Anschwellung derselben; mehr oder weniger vollständige Auflockerung und Rotwerden des Marks der langen röhrenförmigen Knochen.

Was die Intensität der Siderose bei Pyrogallolversuchen anbetrifft, so kommt in erster Reihe die Milz, nachher die Leber in Betracht.

Jedenfalls besteht Siderose auch bei dieser hypochromen Form der Anämie, und nicht nur bei hyperchromer Anämie. Mit anderen Worten: Es gibt auch hypochrome hämotoxische Anämie, und es ist nicht angängig, alle hypochromen Blutzellanämien zusammen mit der Blutfarbstoffanämie der Chlorose zu den myelopathischen Anämien zu rechnen, und sie im Prinzip den hyperchromen Anämien entgegenzustellen (Türk).

Wohl nur auf Grund der Siderose hat deshalb der Autor auch diese Form der experimentellen Anämie ebenso und zusammen mit der Pyrodinanämie nach der ganzen Art ihres kontinuierlichen Entwicklungsverlaufes in gewissem Sinne in Analogie mit der perniziösen Anämie gesetzt.

Friedstein (15) hat ebenfalls den Einfluß des Pyrogallols, aber nur zusammen mit anderen Blutgiften studiert. Es hat sich erwiesen, daß das Pyrogallol im Gegensatz zu Pyrodin und Toluylendiamin relativ gut vertragen wird. Die Autorin hat bei ihren Versuchen an Hunden und Katzen bei relativ großen Dosen fast keine sichtbare zytomorphologische anämische degenerative Veränderung (speziell keine Hyperchromie und Heinzkörper) [Erythrorrhexis, Schistozytose] des Blutes beobachten können. Durch Pyrogallol wurde bei ihr Hyperchromie und Anisozytose nicht bewirkt, im Gegenteil bestehende Hyperchromie aufgehoben. Trotzdem findet anämisierende Erythrolyse statt, wie die starken regenerativen Symptome (Polychromophilie, Jollykörper und Normoblasten) indirekt beweisen, indessen konnten die hier beobachteten regenerativen Erscheinungen sich vielleicht auch auf die gleichzeitige anämisierende Wirkung des Pyrodins beziehen.

In bezug auf das histologische Bild an Knochenmark, Milz und Leber hat Friedstein bei einer mit 0,3 g Pyrodin, 0,09 g Hydroxylamin, 0,15 g Pyrogallol vergifteten Katze folgenden Befund erhoben (dieser Befund kann natürlich nicht als Prototyp einer reinen Pyrogallolvergiftung gelten): Die normale Struktur des Knochenmarks war vollständig aufgehoben, keine Fettlücken mehr. Zwischen einer großen Menge in Degeneration begriffenen, deutlich glockenförmig gestellten Erythrozyten finden sich ohne jedes nachweisbare Retikulum ziemlich

locker und spärlich nebeneinander gereiht, fast ausschließlich einkernige Zellen, die zu einem Teil aus ungekörnten großen basophilen Lymphoidzellen (Naegeli-Schriddes Myeloblasten), zum anderen Teil aus kernhaltigen Erythroblasten normoblastischen, aber anscheinend auch megaloblastischen Charakters bestanden. Dazwischen finden sich ziemlich reichlich Megakaryozyten.

Die Milz zeigt wohl erhaltene, gut konturierte Follikel aus dunkel gefärbten kleinen Lymphozyten mit vereinzelten großen Lymphoblasten im Zentrum, aber ohne eigentlich histologisch abgehobenes Keimzentrum. Eine ausgesprochene myeloide Metaplasie und deutliche Erythroblastenbildung der Pulpa war nicht zu konstatieren, wohl aber finden sich in der Pulpa Myeloblasten. Ferner finden sich in der Pulpa Erythrophagen und Pigmentophagen in großer Menge. Nur ganz vereinzelt und nicht in geweblichen Zusammenhängen findet man in der Pulpa auch Erythroblasten und zwar auch solche megaloblastischen Charakters.

In der Leber kolossale Mengen von Pigment (Siderose).

Wir hielten es für angezeigt und an der Zeit, das Bild der reinen Pyrogallolvergiftung mit Rücksicht auf die heute in der Anämiefrage bestehenden Fragestellen von neuen mit modernen Methoden zu studieren, um festzustellen, ob es bei seiner angeblichen Methb-bildung der Blutgiftgruppe Pyrodin, Toluylendiamin, Hydroxylamin, Nitrobenzol zuzurechnen ist.

Wie bekannt, erzeugen jene Blutgifte hyperchrome Anämie mit extremer Anisozytose und sofortiger ausgesprochener Heinzkörperbildung, dabei erhöhte osmotische und Saponinresistenz.

Eigene Untersuchungen.

Wir teilen unsere Arbeit in folgende zwei Hauptteile ein:

In dem ersten studieren wir die anämisierende Wirkung des Pyrogallols auf das Blut und die blutbildenden Organe.

In dem zweiten Teil werden wir über Resistenzversuche der in vivo und in vitro vergifteten Erythrozyten gegenüber Saponin und gegenüber Pyrogallol selbst berichten.

Als Versuchstiere benutzten wir relativ giftresistente Kaninchen.

I. Teil.

Hämatologische Untersuchung.

6. März. Graues Kaninchen, männlich. 1200 Körpergewicht. Blut normal. An den roten Blutkörperchen keine Besonderheiten. Injiziert 2 ccm fünfprozentige Pyrogallollösung (0,5 Acidi pyrogallici in 10 Aqua destillata gelöst) subkutan.

7. März. Das Blut O. B. B., injiziert 2 ccm von 5 proz. Pyrogallollösg. subkutan.

8. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

9. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

10. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

12. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

13. März. Das Blut zeigt deutliche Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen, ferner deutliche Anisozytose und zwar fehlen übernormalgroße Makrozyten, dagegen treten sehr viel Mikrozyten auf, Poikilozyten und Schistozyten fehlen. Die Blutkörperchen zeigen keine Dellenvergrößerung, aber auch Hyperchromie. Die kleinen Mikrozyten betragen an Größe ein $^1/_4$—$^1/_3$ Erythrozyt, sind absolut rund und etwas dunkler gefärbt wie die Normozyten; vereinzelt sind kleine Schistozyten mit Dellen vorhanden.

Unter den Leukozyten fällt die abnorm starke Mastzellenvermehrung auf; in jedem dritten und zweiten Gesichtsfelde etwa zwei bis drei Mastzellen. Injiziert 2 ccm. Acidi pyrogal. 5 proz. intravenös.

14. März. Das Blut zeigt deutliche Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen, ferner deutliche Anisozytose so wie gestern. Mastzellen sehr wenig.

Injiziert 2 ccm Acidi pyrogal. 5 proz. subkutan und intravenös.

15. März. Das Blut o. B. B.

Injiziert 2 ccm Acidi pyrogal. 5 proz. intravenös, 2 ccm Natr. nitrit 2 proz. subkutan.

16. März. Das Blut zeigt nichts besonderes, außer daß fast in jedem Gesichtsfeld ein polychromophiler Erythrozyt vorhanden ist.

Injiziert 2 ccm Acidi pyrogal. 5 proz. intravenös, 4 ccm Acidi pyrogal. 10 proz. subkutan.

18. März. Starke Anisozytose; Auftreten von jugendlichen Polychromatischen in großer Zahl und vereinzelte Jollykörperchen. Unter den Leukozyten scheinen die Lymphozyten vermehrt zu sein; sonst nichts besonderes.

Injiziert 2 ccm Acidi pyrogal. 10 proz. intravenös, 3 ccm Acidi pyrogal. 10 proz. subkutan.

19. März. Man sieht auch heute im fixierten Präparat:

α) Starke Anisozytose, besonders durch Auftrieb kleinster Mikrozytentröpfchen, ferner findet man kleinste Schistozyten, ähnlich wie bei perniziöser Anämie.

β) Poikilozytose besteht nicht, ferner keine ausgesprochene Makrozytose, dagegen starke Polychromophilie und Jollybildung.

Injiziert 4 ccm Acidi pyrogal. 10proz. subkutan, 2 ccm Tauro-Glykokolsäure 2proz. subkutan.

20. März. Im Supravitalpräparat gefärbt mit Nilblau findet man heute fast ausschließlich innerhalb der roten Blutkörperchen außerordentlich spärliche, allerkleinste, intraglobulären Heinzkörperchen ähnliche Pünktchen, so wie man sie bei schwacher (0,1 g) Phenylhydrazinvergiftung etwa am zweiten Tag sieht; frei im Plasma sind sie fast gar nicht; im fixierten Präparat sind sie als Ehrlichsche Binnenkörper nicht zu sehen; daneben findet sich in großer Menge Rosin-Demelsche Retikulärsubstanz, der Polychromophilie des fixierten Präparat entsprechend.

Im fixierten Präparat zahlreiche Makrozyten, besonders polychromatischer als auch orthochromatischer Art; sehr viel Jollykörper. Von hämoglobinämischen Binnenkörpern war nichts zu sehen. Kernhaltige Rote sind vorhanden. An ganz vereinzelten Erythrozyten findet man kleinste hyperchrome Abknospung, die den Binnenkörpern entsprechen könnten; sie sind sehr klein, dicht, liegen meistens vereinzelt.

Injiziert 2 ccm Acidi pyrogal. 10proz. subkutan.

21. März. Bei supravitaler Färbung mit Brillantkresylblau wird nur retikuläre Substanz der Erythrozyten in großer Masse dargestellt, aber fast gar keine metachromatische Substanz.

Bei Brillantkresylblau färben sich wie gewöhnlich die leukozytären Spezialgranulationen der Kaninchen feinblau; bei einem kleinen Teil der Leukozyten von morphologisch gleicher Granulation erscheint die Granulation metachromatisch orange.

Im fixiertem Präparat starke Anisozytose, Makrozytose und Polychromophilie; in großer Zahl Jollykörper und Normoblasten, keine Poikilozytose und Schistozytose, wohl aber Mikrozytose; keine deutlichen hämoglobinämischen Ehrlichschen Binnenkörper, keine basophile Punktierung.

Auch heute sind im Supravitalpräparat mit Nilblau ebenso wie gestern außer retikulären Erythrozyten auch singuläre basophile, sehr kleine, oft exzentrisch gelegene, aber nicht ins Blutplasma übergetretene, Heinzkörperchen ähnliche Einschlüsse zu finden; da diese aber 1) viel kleiner wie typische Heinzkörperchen sind, 2) im fixierten Präparat nicht vortreten, in keiner Weise bemerkbar sind, ist die Frage, ob hier wirklich Heinzkörperchen vorliegen.

Injiziert 2 ccm Nukleinsäure 20proz. intravenös.

22. März. Im Supravitalpräparat mit Brillantkresylblau, so wie gestern, sehr starke Retikulärsubstanz, aber ohne metachromatische Körnchen.

Im fixierten Präparat. Von seiten der roten Blutkörperchen besteht wieder das Bild einer starken Anämie mit Anisozytose. Das Bild ist gegen gestern insofern etwas verändert, als die Polychromasie etwas geringer geworden scheint und sich auf kleine verkrüppelte Formen bezieht. Die Blutkörperchen, die orthochromatischen sowohl wie die polychromatischen, haben außerordentlich große Dellen und oft im Zentrum der Delle ein kleines hämoglobinämisches, aber nicht deutlich hyperchromes Binnenkörperchen. Die Blutplättchen sind verringert, aber außerordentlich stark vergrößert. Von seiten der Leukozyten starke Leukozytose, besonders auffallend ist erstens eine große

Zahl von Reizzellen von leukoblastischem Habitus, zweitens polynukleäre gekörnte Spezialzellen mit basophilem Plasma.

Die roten Blutkörperchen zeigen heute das typische Bild der perniziösen hyperchromen Anämie mit Hyperchromie und Anisozytose.[1])

Das Kaninchen sieht schlecht aus; die Muskeln zeigen eine gewisse Starrheit. Gegen abend erfolgt der Tod, dem eine schnelle Todenstarre folgte.

Sektion. Die Leber dunkel braunschwarz gefärbt. Galle blau gelblich. Am Durchschnitt zeigt die Leber graugelbe Punkte. (Infiltration, fettige Degeneration).

Die Milz vergrößert, schwarzblau gefärbt. Das Knochenmark (Femur) von schwarzroter Farbe.

Mikroskopische Untersuchung.

Fixation: Helly 9 Teile + Herman 1 Teil. Gefärbt May-Giemsa Essigsäure nach Pappenheim.[2])

Das Knochenmark außerordentlich stark verändert, Fettgewebe gar nicht mehr vorhanden. Das Knochenmark ist relativ zellarm und arm an roten Blutkörperchen, speziell kernhaltigen Formen, desgleichen sind Eosinophile spärlich; so weit Zellen vorhanden sind, sind es überwiegend große Zellen vom Typus der sogenannten Myeloblasten mit lichtem Bläschenkern, ferner kleine dunkelkernige Zellen vom Typus der kleinen Lymphozyten (Mikroleukoblasten?). Demnächst stehen an Zahl die eosinophilen bzw. pseudoeosinophilen Myelozyten und zuletzt Erythroblasten. Die Zellen erscheinen alle stark degeneriert, stellenweise miteinander zu Haufen verklebt.

Megakaryozyten fehlen fast völlig; so weit sie vereinzelt vorhanden sind, sind sie stark degenerativ verklumpt. Zwischen den Zellen findet sich anstelle des Fettgewebes eine schleimige ödematöse Grundsubstanz. In der Grundsubstanz sind die Gefäße außerordentlich erweitert und prall mit Erythrozyten gefüllt.

Milz. Die Follikel sind stark vergrößert, Keimzentren nicht erkennbar; aber auch die Pulpa hat zugenommen, namentlich an der bindegewebigen Substanz. In der Pulpa fallen Pigmentophagen und Erythrophagen in großer Zahl auf; keine myeloide Metaplasie; aber vereinzelte Megakaryozyten.

Leber. Fixation Orth, gefärbt nach Pappenheim.[2])

Obwohl Blut, Milz und Knochen deutlich verändert waren, zeigte die Leber nur geringfügige histologische Veränderung; auffallend war eigentlich nur eine besonders starke Färbbarkeit der Kupferschen Zellen und zellige Vermehrung des periportalen Bindegewebes.

---

[1]) Dieser Befund trat also erst auf nach Mitwirkung der Nukleinsäure, ist also nicht mehr reine Pyrogallolwirkung. Es sei daran erinnert, daß Pappenheim und Szécsi eine ähnliche Steigerung der Saponinwirkung durch Nukleinsäure fanden.

[2]) Pappenheim, Fol. Haemat., Bd. XIII.

Zusammenstellung der wesentlichen Ergebnisse.

Wir finden bei einem mit Pyrogallol vergifteten Kaninchen starke Anämie und zum Schluß auch Anisozytose extremen Grades, aber keine konstante, sondern nur einmal vorübergehend auftretende Hyperchromie und keine Poikilozytose. Eigentliche echte Heinzkörperbildung so wie bei den anderen Blutgiften trat nicht auf. Ferner finden sich starke regenerative Symptome (Polychromophilie, Jollykörper). Auch kernhaltige Rote von normoblastischer Gestalt sind vorhanden. Also eigentlich nur das Bild hochgradiger hypochromer Anämie.

Histologisch am blutbildenden Apparat entspricht der Befund am Knochenmark im Prinzip dem der einfachen hochgradigen hämotoxischen Anämie des Menschen (rotes, myeloblastisches Lymphoidzellenhaltiges (lymphoides) Knochenmark). Auffallend ist höchstens die geringe Zahl der Erythroblasten im Knochenmark, ein Beweis, daß es eben auch durch und nach Hämotoxikose zur Markaplasie kommt, und die aplastische Anämie nicht primär myelopathisch sein muß.

Megakaryozyten im Knochenmark fehlen fast völlig; soweit sie vorhanden sind, sind sie stark degenerativ verklumpt.

In der Milzpulpa vereinzelte Megakaryozyten, zahlreiche Erythrophagen, Pigmentophagen.

Wir haben also experimentell durch Pyrogallol am Blut ein stark anämisches Krankheitsbild mit Anisozytose und starken regenerativen Symptomen erhalten.

Anisozytose hatte Friedstein bei ihren Versuchen überhaupt nicht konstatiert. Das beruht vielleicht darauf, daß Katzen und besonders Hunde, wie Neisser nachgewiesen hat, viel empfindlicher als Kaninchen sind und daher nicht so große und stark anämisierende Dosen vertragen, wie sie dazu sogar nötig sind und wie wir sie bei unseren Kaninchen verabfolgt haben.

Am blutbildenden Apparat stimmen unsere histologischen Befunde mit Friedstein fast vollkommen überein, nämlich am Knochenmark keine Fettlücken mehr, überwiegend große Zellen vom Typus der sogenannten Myeloblasten; in der Milz Erythrophagen, Pigmentophagen und keine deutliche myeloide Metaplasie.

Vergleichen wir die wesentlichsten Ergebnisse, die bei mit Pyrogallol vergifteten Tieren konstatiert worden sind in bezug auf das morphologische Blutbild und den histologischen Befund der Milz, Leber und Knochenmark mit denen, die bei Pyrodinvergiftung konstatiert

worden sind, so ist zu bemerken, daß das Pyrogallol viel besser vertragen wird im Gegensatz zu Pyrodin und Toluylendiamin, und daß das morphologische Blutbild bei mit Pyrogallol vergifteten Tieren viel langsamer anämisiert wird, im Prinzip nur Hypochromie, keine eigentliche Heinzkörperchenbildung und viel geringere Anisozytose zeigt.

In der Leber bei Pyrogallolvergiftung weniger Pigment (Siderose) wie bei Pyrodin.

Die histologischen Befunde am Knochenmark und Milz sind aber bei Pyrogallolvergiftung ziemlich dieselben wie bei Pyrodin.

II. Teil.

Resistenzversuche.

Zuerst wurde die Resistenz der roten Blutkörperchen bei Krankheiten von Duncan und eingehender von Lassez u. a. studiert.

Morawitz und Pratt (16) beobachteten bei Gelegenheit von Untersuchungen über experimentelle Giftanämien bei Kaninchen, daß im Verlaufe der subakuten, durch Injektionen von salzsaurem Phenylhydrazin hervorgerufenen Anämien schon nach kurzer Zeit eine oft erhebliche Vermehrung der Resistenz der Erythrozyten auftrat; nach vier bis fünf Tagen der Vergiftung wird es unmöglich, die Blutkörperchen durch Aqua destillata vollständig zu zerstören, bei weiteren Injektionen nimmt die Resistenz noch immer zu.

J. Itami und Pratt (17) haben ebenfalls diese Resistenzänderung der Erythrozyten an mit Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen bestätigt und sind dabei auf einen bemerkenswerten Befund gestoßen: „Es erschien uns nämlich möglich, daß die starke Vermehrung der Resistenz von einer Änderung des Stromagerüstes der roten Blutkörperchen herrühren könnte, das ja normalerweise nur einen sehr geringen Prozentsatz der Gesamtmasse der roten Blutkörperchen ausmacht. Es stellte sich nun das überraschende Resultat heraus, daß das aus den Stromabestandteilen sich zusammensetzende Sediment bei Giftanämien in den von uns untersuchten Fällen wenigstens zehnmal, oft aber noch erheblich höher (bis zirka 15 mal) war, als das von normalen Erythrozyten.“ [1])

Sie haben ferner hervorgehoben, daß regelmäßig mit dieser oft enormen Zunahme der Stromasubstanz eine starke Vermehrung der

[1]) Nach den Versuchen von Pappenheim und Suzuki wissen wir: Nicht nimmt erwiesenermaßen die Trockensubstanz der Erythrozytenstromata absolut zu, sondern ein Teil der präformierten Stromasubstanz entzieht sich der Lyse durch Verdichtung und akquirierte Resistenz (Heinzkörper) und bildet dadurch ein gegen die Norm vermehrtes Sediment.

Resistenz einhergeht. Es besteht also bei Phenylhydrazinvergiftung ein Parallelismus zwischen Vermehrung der Stromata und Resistenzsteigerung. Sie bezeichnen dieses Phänomen als „Pachydermie" der Erythrozyten. Die Autoren haben auch einige Versuche mit Sapotoxin, Toluylendiamin und Pyrogallol ausgeführt, sie gelangten aber nicht zu konstanten Resultaten. Entweder erholten sich die Kaninchen trotz Weiterbehandlung mit diesen Giften, oder sie gingen bei Injektionen größerer Dosen zugrunde.

Sattler (18) meint auch, daß eine Vermehrung der Stromata als morphologischer Ausdruck der Resistenzerhöhung angesehen werden muß.

F. Rosenthal (19) hat die Angaben von Itami und Pratt nachgeprüft und gleichzeitig das Phänomen der Stromasedimentvermehrung eingehend untersucht. Er kam dabei zu dem Schluß, daß die Resistenzsteigerung der Erythrozyten keine konstante Erscheinung der Phenylhydrazinanämie ist und daß kein strenger Parallelismus zwischen Stromaphänomen und Resistenzsteigerung im Gegensatz zur Angabe von Itami und Pratt besteht.

Rowe (20) bestätigt zwar die Auffassung von Rosenthal, aber er konstatiert auch, daß sich bei der schließlichen erythrolytischen Auflösung der phenylhydrazinanämischen Erythrozyten eine starke Vermehrung des Stromasedimentes findet.

Suzuki (21) hat bei sechs durch ein Gemisch von Pyrodin und Toluylendiamin im Verhältnis 1 : 3 (d. h. Pyrodin 1 zu Toluylendiamin 3) anämisch gemachten Kaninchen die Resistenzänderung der in vivo und in vitro vergifteten Erythrozyten gegen verdünnte Kochsalzlösung und gegen Saponin und andere Blutgifte untersucht.

Der Autor bestätigt, im Gegensatz zu Rosenthal, die Angaben von Itami und Pratt, aber er erweitert und korrigiert diese Ansicht dahin, daß man die Ursache der Resistenzsteigerung phenylhydrazinanämischer Erythrozyten im Gegensatz zu der der in vitro vergifteten Erythrozyten nicht in einer beliebigen Stromasedimentvermehrung zu suchen hat, sondern, daß die Verdichtung und Resistenz der Stromabestandteile und die Sedimentvermehrung der in vivo vergifteten Erythrozyten hier in dem Auftreten der hoch resistenten Heinzkörperchen beruht, während die Schatten und Diskoplasmenreste nicht so resistent sind und nicht die Hauptmasse des Sediments bilden; dagegen bildet sich in der Tat bei in vitro vergifteten Erythrozyten eine oberflächlich gegerbte pachydermische Schicht, durch welche auch die in vitro vergifteten Erythrozyten höher resistent als normal erscheinen, aber doch nicht so absolut unlöslich sind wie die in vivo vergifteten Erythrozyten. Auch

hier nimmt das Sediment zu, aber weniger reichlich, und hier beruht die Sedimentzunahme wohl in diffuser Gerbung des gesamten Stroma.

Eigene Untersuchungen.

A. Resistenz des pyrogallolanämischen Blutes gegen Saponin (Röhrchenversuch).

Als Versuchstiere wurden Kaninchen benutzt. Als Blutgift wurde 10proz. Pyrogallollösung angewandt.[1]) Zu dem Zwecke wurde das Blut aus der Vena jugularis des vergifteten Tieres entnommen und zur Vermeidung der Gerinnung nach Pappenheim in einem Gemisch von isotonischer 8proz. Rohrzuckerlösung mit zitronensaures Natrium, oxalsaures Natrium, Fluorid-Natrium āā im Verhältnis 100:3 (d. h. auf 100 ccm 8proz. Rohrzuckerlösung 1 g Natrium citricum, 1 g Fluorid-Natrium, 1 g oxalsaures Natrium) aufgefangen; für jeden Versuch wurden 21 ccm Blut benutzt und 1 ccm von obiger Mischung verwendet. Das Blut wurde zentrifugiert, das Plasma abgesogen und der Blutkörperchenrückstand dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und zentrifugiert.

Zur Kontrolle ist auch die Saponinresistenz der Erythrozyten des normalen Kaninchen untersucht worden.

Die Resistenzversuche wurden in kleinen Präzipitationsröhrchen vorgenommen. Um die Resistenz der Erythrozyten gegen Saponin zu prüfen, sind wir so verfahren, daß wir zuerst verschieden starke Lösungen von Saponin in physiologischer Kochsalzlösung zubereiteten und eine konstante Menge (1 ccm) dieser Lösungen zu der gleichen Menge (1 ccm) des zentrifugierten, dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen und auf 5 % verdünnten normalen bzw. pyrogallolanämischen Blutes zusetzten. Nach dem Zusatz der Saponinlösung wurde tüchtig durchgeschüttelt, $^1/_2$ Stunde im Brutschrank und 20 bis 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen.

Am nächsten Tag wurden die Röhrchen auf Bodensatz makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Als beginnende Hämolyse gilt das erste Auftreten einer geröteten Flüssigkeit über dem Bodensatz. Als komplette Hämolyse gilt fehlendes makroskopisches Sediment. Als total komplette Hämolyse gilt Fehlen intakter hb-führender Erythrozyten im Bodensatz bei mikroskopischer Untersuchung.

Die Resistenz gegen anisotonische Kochsalzlösung haben wir nicht geprüft.

---

[1]) Das Gift wurde nur subkutan injiziert.

Tabelle I.

Resistenz der Erythrozyten des normalen Kaninchenblutes gegen Saponinlösung.

Zentrifugiertes, gewaschenes, auf 5 % verdünntes Blut eines normalen Kaninchens.

Blut 5 %	Saponinlösung	Makroskopisch	Mikroskopisch
1 ccm	1 ccm 0,001 %	Komplett ungelöst mit sehr starkem roten Bodensatz	
1 ccm	1 ccm 0,002 %	Komplett ungelöst mit starkem Bodensatz	
1 ccm	1 ccm 0,003 %	Partiell gelöst; Bodensatz spärlich. (Beginnende Hämolyse)	Der spärliche Bodensatz besteht fast ausschließlich aus hb-haltigen Erythrozyten, nur ganz vereinzelte Schatten.
1 ccm	1 ccm 0,004 %		
1 ccm	1 ccm 0,005 %		
1 ccm	1 ccm 0,007 %	Stark gelöst. Bodensatz minimal. (Starke Hämolyse). Makroskopisch (komplett)	Die Mehrzahl des minimalen Bodensatzes besteht aus zertrümmerten hb-freien Stromata; dazwischen finden sich doch noch etliche zu Haufen agglutinierte hb-haltige Erythrozyten, also mikroskopisch noch keine totale Hämolyse.
1 ccm	1 ccm 0,009 %		
1 ccm	1 ccm 0,01 %		
1 ccm	1 ccm 0,03 %	Gelöst. Kein Bodensatz	Vereinzelt zertrümmernde Schatten, aber keine intakten Erythrozyten, also endlich mikroskopisch und makroskopisch totale Hämolyse.

Wir finden also hier mikroskopisch komplett gelöst bei 0,01 bis 0,03 % komplett ungelöst 0,001—0,002 %; beginnende Hämolyse 0,002 bis 0,003 %. Makroskopische Hämolyse 0,005 %. Mikroskopische Hämolyse 0,02.

Die Resistenzbreite liegt also zwischen 0,002 und 0,02.

Vergleichen wir diese Resultate mit denen, die unsere Vorgänge gefunden haben, so finden wir eine sehr gute Übereinstimmung, insofern, als die komplette Hämolyse jener Autoren unserer makroskopischen Hämolyse entspricht.

Rosenthal: Bei normalem Kaninchenblut gegen Saponinlösung: beginnende Hämolyse 0,001 %, komplette 0,005 %.

Suzuki: Bei normalem Kaninchenblut gegen Saponinlösung: beginnende Hämolyse zwischen 0,001—0,002 %, komplette 0,004 %.

Es ergibt sich also, daß das normale Kaninchenblut gegen Saponinlösung nach obigen Autoren Rosenthal und Suzuki eine ziemlich konstante Resistenz darbietet: komplette (makroskopische) Hämolyse bei 0,004—0,005 %. Zwar haben wir ganz komplette, d. h. mikroskopische Hämolyse erst zwischen 0,01—0,03 % erzielt; aber dieser scheinbare Unterschied beruht darauf, daß die obengenannten Autoren schon das makroskopische Ergebnis für komplett gerechnet haben. Dagegen haben wir ebenso wie die obigen Autoren makroskopisch komplette Hämolyse zwischen 0,005—0,007 % gefunden. Die beginnende Hämolyse der verschiedenen Autoren stimmt vollkommen überein.

Rowe ist der einzige Autor, der ebenfalls mikroskopisch das Sediment untersucht hat; seine Resultate sind folgende: Beim normalen Kaninchen die minimale hypotonische, also makroskopische Resistenzgrenze zwischen 0,44 und 0,54 %, die maximale (mikroskopische) zwischen 0,28 und 0,38 %.

Die Abweichung von unseren Resultaten beruht darauf, daß der Autor nach einer anderen Methode als wir verfahren ist, insofern, als er nie mit fünfprozentiger gewaschener Aufschwemmung gearbeitet hat, sondern mit unverdünntem konzentrierten erythrozytischen Brei.

Zur Bestimmung der Resistenzveränderung der Erythrozyten des pyrogallolanämischen Kaninchenblutes haben wir, wie oben schon angegeben, dasselbe Kaninchen, dessen normale Erythrozytenresistenz bestimmt war, etwa 8 Tage nach dem dazu erforderlichen Aderlaß, zu vergiften begonnen. Wir gaben von einer 10proz. Pyrogallollösung während 14 Tagen jeden zweiten Tag je 1 ccm subkutan und kontollierten das mikroskopische Blutbild. Als die Anämie deutlich ausgesprochen war, wurde das Blut aus der Vena jugularis entnommen und in dem isotonischen Zuckergemisch aufgefangen. Das aufgefangene Blut wurde zentrifugiert, dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und auf 5 % verdünnt. Die Resultate sind in nebenstehender Tabelle II angegeben.

Tabelle II.

Resistenz der Erythrozyten des mit Pyrogallol vergifteten Kaninchenblutes gegen Saponinlösung.

Blut	Saponinlösung	Makroskopisch	Mikroskopisch
0,8 ccm	0,8 ccm 0,001 %	Komplett ungelöst mit starkem roten Bodensatz	
0,8 ccm	0,8 ccm 0,002 %	Partiell gelöst. Bodensatz spärlich. (Beginnende Hämolyse)	Ausschließlich intakte hb-haltige Erythrozyten; keine Schatten.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,003 %	Stark gelöst. Bodensatz minimal. (Makroskopisch komplett)	Intakte hb-haltige Erythrozyten.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,004 %	Stark gelöst. Bodensatz minimal	Ausschließlich hb-haltige Erythrozyten.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,005 %	Stark gelöst. Bodensatz minimal	Vereinzelte hb-haltige Erythrozyten. Die Mehrzahl zertrümmert; keine Schatten.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,007 %	Stark gelöst. Bodensatz minimal	Die Mehrzahl des minimalen Bodensatzes sind hb-freie Stromata; vereinzelte zertrümmerte rote Blutkörperchen und zertrümmerte Schatten sind vorhanden.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,009 %	Kein Bodensatz	Massenh. zertrümmernde Schatten, aber keine intakt. Erythrozyten.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,01 %	—	Vereinzelt zertrümmernde Schatten; also auch mikroskopisch komplette Hämolyse.
0,8 ccm	0,8 ccm 0,03 %	—	—

Wir finden also hier: komplett ungelöst 0,001 %, beginnende Hämolyse 0,002 %; makroskopisch komplett 0,003 %, total komplett (mikroskopisch) 0,01 %.

Es ergibt sich also, daß die Resistenz des mit Pyrogallol vergifteten Kaninchenblutes gegen Saponinlösung gegenüber der Norm wenig verändert, vielleicht eher um eine Spur leicht vermindert ist. Der einzige Unterschied ist: in der Norm makroskopischer Hämolyse bei 0,005 %, bei der Anämie dagegen bei 0,003 %, mikroskopischer Hämolyse in der Norm 0,02 %, bei der Anämie 0,01,%, beginnende Hämolyse in der Norm 0,003 %, bei der Anämie 0,002 %.

Folgende Tabelle III demonstriert die beiderseitigen Verhältnisse:

Tabelle III.

Saponinlölung	Normales Blut	Pyrogallolvergiftetes Blut (vivo)
0,001 %	Komplett ungelöst	Komplett ungelöst.
0,002 %	do.	Beginnende Hämolyse.
0,003 %	Beginnende Hämolyse	Makroskopisch komplett.
0,005 %	Makroskopisch komplett	do.
0,01 %	do.	**Mikroskopisch komplett.**
0,03 %	**Mikroskopisch komplett**	**do.**

In bezug auf das mit Pyrogallol vergiftete und gegen Saponinlösung geprüfte Blut, sind unseres Wissens keine Arbeiten veröffentlicht worden. Wie schon in der Literatur angedeutet, haben nur Itami und Pratt einige Versuche mit Pyrogallol ausgeführt, aber sie gelangten zu keinen Resultaten, infolge der oben schon erwähnten Gründe.

Wir haben konstatiert, daß die Resistenz des pyrogallolanämischen Kaninchenblutes gegen Saponinlösung im Vergleich zum normalen Blut also eher etwas vermindert ist, im Gegensatz zu anderen anämisierenden Blutgiften, wie z. B. salzsaures Phenylhydrazin, Pyrodin, Pyrodin-Toluylendiamin, wo die Resistenz enorm gesteigert ist.

Leider konnte aus äußeren Gründen nicht mehr der Versuch angestellt werden, die anämisierten giftanämischen Erythrozyten in ihrer Resistenz auch gegen Pyrogallol selbst zu prüfen, ob vielleicht eine Immunisierung stattgefunden hat.

B. Resistenzversuche des in vitro vergifteten Blutes.

Schließlich haben wir direkt mit Pyrogallollösungen verschiedener Konzentrationen in vitro vorbehandeltes Blut studiert und auf seine Resistenz gegen Pyrogallol- und Saponinlösung geprüft.

B1. Versuche über die erythrolytische Eigenschaft der Pyrogallollösung in vitro.

Dem zentrifugierten, dreimal gewaschenen und auf 5 % verdünnten normalen Kaninchenblut wird in vitro Pyrogallollösung zu gleichen Teilen (je 1 ccm) zugefügt.

a) Mikroskopisch.

1. 0,3proz. Pyrogallollösung + Blut. Die Blutkörperchen sind schön rund, nichts auffallendes.

2. 0,5prozent. Pyrogallollösung + Blut. Die Blutkörperchen sehen blaß und matt aus. Bei dem größten Teil der Blutkörperchen geht die Lichtbrechung verloren, haben fast keinen Farbstoff mehr, aber sie bleiben rund und die Stromata sind auch schön rund erhalten und sehr gut zu sehen. Nur bei einem kleinen Teil der Erythrozyten ist auch die Lichtbrechung und ihr Hämoglobin erhalten (stimmt mit Suzuki, Folia Haematologica, Bd. XIV, S. 240, Tab. C).

3. 1proz. Pyrogallollösung + Blut. Ein Teil der Erythrozyten ist sehr stark abgeblast, der andere Teil ziemlich gut gefärbt; von einer Quellung und Zerstörung war nichts zu sehen. Die Konturen etwas zackig.

4. 2proz. Pyrogallollösung + Blut. Die roten Blutkörperchen tadellos gut erhalten, auch in der Lichtbrechung nicht verändert. Gut gefärbt und von runder Form.

5. 10proz. Pyrogallollösung + Blut. Starke Alteration. Die Blutkörperchen sind nicht aufgelöst; zeigen runde Form, aber in ihnen ist das Hb-Plasma geschrumpft und gefaltet.

Wir sehen also, daß bei 0,5- und 1proz. Pyrogallollösung eine partielle Erythrolyse statthat. Die schwächste Konzentration löst nicht, desgleichen nicht die starken Konzentrationen von 2—10 %. Wir haben also bei zunehmender Giftstärke eine ab- und aufsteigende Kurve der Lyse, derart, daß die ausgesprochene Lyse auf dem Gipfel der Kurve liegt. Daß die starken Konzentrationen nicht lösen, hat wohl in einer korrosiven Gerbung der Erythrozytenoberfläche seine Ursache.

b) Makroskopischer Röhrchen-Resistenzversuch (entnommen von Suzuki, Fol. Haem., Bd. XIII, S. 240, Tab. C).

Resistenz der Erythrozyten des normalen Kaninchenblutes gegen Lösung von Pyrogallussäure. Zentrifugiertes, gewaschenes mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 % verdünntes Blut.

Blut	Lösung von Pyrogallussäure	
0,5 ccm	0,5 ccm 5 %	Komplett ungelöst.
0,5 ccm	0,5 ccm 1 %	
0,5 ccm	0,5 ccm 0,5 %	Lösung mit starkem Bodensatz.
0,5 ccm	0,5 ccm 0,4 %	do.
0,5 ccm	0,5 ccm 0,3 %	do.
0,5 ccm	0,5 ccm 0,2 %	do.
0,5 ccm	0,5 ccm 0,1 %	do.
0,5 ccm	0,5 ccm 0,05 %	do.

Es stimmen also Suzukis Ergebnisse des makroskopischen Versuches mit unserem mikroskopischen Versuche bei 0,5proz. Pyrogallollösung; 0,3proz. Lösung hat dagegen bei Suzuki makroskopisch gelöst, bei uns mikroskopisch nicht gelöst.

Es scheint also, daß in stärkeren Lösungen das Pyrogallol nicht mehr löst, sondern im Gegenteil eine erythrosozische Schutzwirkung durch Gerbung ausübt.

Um dieses festzustellen, wird ein Resistenzversuch der in vitro mit Pyrogallol gegerbten Erythrozyten gegen Saponinlösung angestellt, und zwar gegen eine eben erythrolysierende Saponinlösung.

B2. Resistenzversuche des in vitro vergifteten Pyrogallolblutes gegen Saponin.

Wir beginnen mit einer Saponinlösung, welche normales Blut eben zu lösen beginnt, nämlich 0,002 %.

Wir setzen Saponin in steigender Konzentration zu einem Blut, das mit der schwächsten von uns geprüften Pyrogallollösung (0,3 %) behandelt war.

a) Saponin steigt bei konstanter Pyrogallollösung.

Mikroskopische Prüfung.

Blut + Pyrogallol 0,3proz. + Saponin 0,002proz. Die Blutkörperchen sind intakt, schön rund, von Hämolyse keine Spur.

Blut + Pyrogallol 0,3proz. + Saponin 0,005proz. Alles gut erhalten, keine Hämolyse. Außerhalb der roten Blutkörperchen im Plasma finden sich kleinste, gleichmäßig große lichtbrechende Körnchen. Zum Teil scheinen dieselben sich als lichtbrechende Körnchen singulär auch in den Blutkörperchen zu befinden. Im Supravitalpräparat mit Nilblau war das Phänomen nicht besonders irgendwie auffallend. Also Unterschied gegenüber Heinzkörperchen.

Blut + Pyrogallol 0,3proz. + Saponin 0,01proz. Starke Deformation. Die Erythrozyten erscheinen stark eingebeult, napfförmig, schwach gefärbt und lichtbrechend.

Blut + Pyrogallol 0,3proz. + Saponin 0,03proz. Fast totale Erythrolyse, man sieht nur Stromatrümmer; es tritt mit einem Schlag Zerstörung ein. Ein geringer Teil der Erythrozyten entgeht der Erythrolyse und resistiert längere Zeit. Der größte Teil ist aber erythrolysiert.

Wir finden also, daß schwache Saponinlösung, welche eben allein natives Blut lösen, ein durch Pyrogallol gegerbtes Blut nicht lösen. Die lytischen Eigenschaften von Pyrogallol und Saponin summieren sich also nicht, sondern beide sind Antagonisten. Erst bei stärkerer Saponinlösung 0,03proz. tritt wieder Lösung auf.

Jetzt verwenden wir bei Saponinlösung von 0,03 % stärkere Pyrogallollösungen.

a_1) Pyrogallol steigt bei konstanter lytischer Saponinlösung.

Mikroskopische Prüfung.

Blut + Pyrogallol 1proz. + Saponin 0,03proz. Die Blutkörperchen sind völlig ausgelaugt, kaum sichtbar, aber als rundliche schwächlich erscheinende Schatten erkennbar.

Blut + Pyrogallol 2proz. + Saponin 0,03proz. Auch hier sind zum größten Teil die Blutkörperchen völlig verschwunden, nur ein kleiner Teil als schwach lichtbrechende erkennbar. Schatten erhalten.

Blut + Pyrogallol 10proz. + Saponin 0,03proz. Die Erythrozyten sind nur zu einem Teil ausgelaugt und abgeblast bei rundlichen Konturen; ein anderer Teil bleibt aber ziemlich lange gut erhalten.

Es zeigt sich also auch hier wieder, daß auch jetzt von neuem die Hämolyse mindestens partiell gehemmt ist; weder kommt die starke 0,03proz. Saponinlösung zu völliger lytischer Wirkung, noch die sonst allein für sich wirksame Pyrogallollösung.

Es zeigt sich also auch hier, daß das Pyrogallol in vitro die Erythrozyten anders beeinflußt, als bei intrakorpuskulerer Vergiftung. Dort Herabsetzung der Saponinresistenz, hier Erhöhung.

Siehe Tabelle Seite 22.

Aus dieser letzten Tabelle ergibt sich, daß bei 0,03 proz. Saponinlösung eine komplette Hämolyse gegen 0,3 proz. Pyrogallollösung erzielt wird. Bei steigender Konzentration der Pyrogallollösung (10 % Pyrogallol) wird die Resistenz des Blutes gegen Saponin schließlich derart erhöht, daß sogar durch eine 10proz. Saponinlösung keine Erythrolyse erzielt wird, sondern im Gegenteil die Erythrozyten komplett ungelöst bleiben. Wahrscheinlich wirkt das Pyrogallol in vitro schützend (gerbend) auf die roten Blutkörperchen, und es ist unmöglich, sogar mit 10prozent. Saponinlösung eine Lyse zu erreichen.

b_1) Mikroskopischer Resistenzröhrchenversuch (Pyrogallol steigt bei konstanter lytischer Saponinlösung).

Blut	Pyrogallol	Saponin	Makroskopisch	Mikroskopisch nach Pipettierung des Bodensatzes
1 ccm	1 ccm 0,3 %	1 ccm 0,002 %	Partiell gelöst. Bodensatz rot gefärbt. Die Flüssigkeit oberhalb des Bodensatzes teils rot, teils gelb	Viele zertrümmerte rote Blutkörperchen. Aber die Mehrzahl sind doch erhalten. Hb-haltige rote vorhanden. (Partielle Hämolyse).
1 ccm	1 ccm 0,5 %	1 ccm 0,002 %	Partiell gelöst. Bodensatz reichlich schwarzrote Farbe. Flüssigkeit oberhalb des Bodensatzes sieht wie konzentrierter Teeaufguß, nicht rot aus	Intakte rote Blutkörperchen vorhanden; in der Mehrzahl der roten Blutkörperchen Farbstoff erhalten; wenige sind Hb-ausgelaugt, aber schön rund.
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 0,002 %	Komplett ungelöst. Flüssigkeit oberhalb des Bodensatzes weiß	Ausschließlich intakte rote Blutkörperchen. (Komplett ungelöst.)
1 ccm	1 ccm 0,3 %	1 ccm 0,03 %	Stark gelöst. Bodensatz reichlich, weißgraue Farbe. Die Flüssigkeit oberhalb des Bodensatzes dunkelgelb gefärbt	Nur ausgelaugte rote Blutkörperchen, kein Farbstoff mehr; vereinzelte zertrümmerte Stromata vorhanden. (Komplette Hämolyse.)
1 ccm	1 ccm 0,5 %	1 ccm 0,03 %	Sehr reichlicher Bodensatz, weißgraue Farbe. Oberhalb des Bodensatzes d. Flüssigkeit dunkelgelb gefärbt	Die Minderzahl der roten Blutkörperchen Hb-ausgelaugt. Stromata erhalten. Außerhalb der roten Blutkörperchen im Plasma finden sich kleinste gleichmäßig gefärbte Körnchen. Auch im Innern d. Blutkörperchen als lichtbrechende Körnch. vorhanden. Vital mit Nilblau nichts Auffallendes. (Partielle Hämolyse.)
1 ccm	1 ccm 1 %	1 ccm 0,03 %	Partiell gelöst. Bodensatz rot gefärbt. Ein kleiner Teil d. Bodensatzes grauschwarz. Flüssigkeit oberhalb des Bodensatzes teils kirschrot, teils orangegelb	Intakte rote Blutkörperchen m. viel Farbstoff vorhanden. Von den kleinen Körnchen viel weniger zu sehen, aber doch vereinzelt vorhanden extra- u. intrazellulär. (Beginnende Hämolyse.)
1 ccm	1 ccm 2 %	1 ccm 0,03 %	Bodens. rot. Flüssigk. oberhalb desselb. kirschrot m. c. gelbl. Schimmer. Bodensatz bleibt am Boden d. Röhrch. haften	Ausschließlich rote intakte Blutkörperchen. Ein kleiner Teil der Blutkörperchen Stechapfelform.
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 0,03 %	Kompl. ungel. Bodens. grauschw. Die Flüssigk. oberh. d. Bodensatzes weißlichgelb	Die Blutkörperchen intakt. Farbstoff völlig erhalten. (Komplett ungelöst.)
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 0,5 %	do.	
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 1 %	do.	
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 2 %	do.	
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 5 %	do.	
1 ccm	1 ccm 10 %	1 ccm 10 %	Kompl. ungelöst. Flüssigkeit oberh. d. Bodensatzes weiß	

In dieser Hinsicht sei verwiesen auf das Resultat der Wirkung von 0,5 proz. Pyrogallollösung und 0,03 proz. Saponinlösung; jedes für sich löst komplett, zusammen aber wird nur partielle Hämolyse erzielt.

Ebenso beachtenswert ist auch das Resultat der Wirkung von 0,3 proz. Pyrogallollösung und 0,002 proz. Saponinlösung in dieser Tabelle; jedes für sich löst allein das Blut nicht, zusammen dagegen partielle Hämolyse.

Somit gilt nicht für alle Fälle der Satz, daß kombinierter Einfluß die Lyse hemmt. Bei den geringeren Konzentrationen verstärkt sich vielmehr die Wirkung.

Vergleichen wir die Resultate von der kombinierten Wirkung von Pyrogallol- und Saponinlösung auf das Blut bei unseren mikroskopischen Versuchen, mit denen die bei den Röhrchen-Resistenzversuchen gefunden wurden, so finden wir, daß bei den mikroskopischen Versuchen bei 0,3 proz. Pyrogallollösung und 0,002 proz. Saponinlösung die roten Blutkörperchen intakt sind; bei dem Resistenzversuch dagegen partiell gelöst. Hier also keine Übereinstimmung.

Bei allen übrigen Versuchen besteht dagegen komplette Übereinstimmung, z. B. bei 0,3 proz. Pyrogallol- und 0,03 proz. Saponinlösung haben wir im mikroskopischen Versuch wie auch beim Resistenzversuch komplette Hämolyse. Stärkere Pyrogallollösungen, z. B. 0,5 %, 1 % haben bei 0,03 proz. Saponinlösung, bei den mikroskopischen, wie auch bei den Resistenzversuchen, partielle Hämolyse ergeben.

Bei 10 proz. Pyrogallol- und 0,03 proz. Saponinlösung haben wir eine vollkommene Übereinstimmung: komplett ungelöst.

Resistenzversuche gegen stärkere als 0,002 % und schwächere als 0,03 % bei 0,3 proz. Pyrogallollösung haben wir nicht angestellt.

Zur Veranschaulichung des erwähnten soll noch folgende Tabelle dienen:

Saponinlösung	Pyrogallolanämisches Blut	in vitro pyrogallolvergiftetes Blut 0,3 proz. Pyrogallollösg.	in vitro pyrogallolvergiftetes Blut 0,5 proz. Pyrogallollösung	in vitro pyrogallolvergift. Blut 10 proz. Pyrogallollsg.
0,002 %	Beginnende Hämolyse. Bodensatz spärlich	Beginnende Hämolyse. Bodensatz reichlich vorhanden, rot gerärbt. Flüssigkeit rot gefärbt	Beginnende Hämolyse. Bodensatz schwarz. Flüssigkeit nicht rot	Komplett ungelöst
0,03 %	Komplette Hämolyse	Komplette Hämolyse	Partielle Hämolyse, reichlicher Bodensatz	do.
0,5 %	do.	Nicht festgestellt	Nicht festgestellt	do.
1 %	do.	do.	do.	do.
2 %	do.	do.	do.	do.
5 %	do.	do.	do.	do.
10 %	do.	do.	do.	do.

Der Vollständigkeit wegen mögen hier folgende Versuchsresultate zusammengestellt werden:

I. Saponin löst normales Blut in einer Konzentration von 0,03 %, Pyrogallol löst normales Blut in einer Konzentration von 0,3 % sowie 2—10 % nicht. Beides zusammen auf Blut einwirkend ergibt bei 0,3 % Pyrogallol, komplette Hämolyse, bei 10 % Pyrogallol komplett ungelöst. — Also die schwache Pyrogallollösung schützt nicht, die starke schützt.

II. Saponin in einer Konzentration, die nicht löst (0,002 %), Pyrogallol in einer Konzentration, die komplett löst (0,5 %). Beides zusammen: Nur partielle Hämolyse; keine Summation, sondern Schutzwirkung des Pyragollols.

III. Saponin in einer Konzentration, die löst (0,03 %), Pyrogallol in einer Konzentration, die allein komplett löst (0,5 %). Beides zusammen auf Blut einwirkend: ergibt nur partielle Hämolyse. Also Schutzwirkung des Pyrogallols.

IV. Saponin in einer Konzentration, die nicht löst (0,002 %), Pyrogallol in einer Konzentration, die nicht löst (0,3 % und 10 %). Beides zusammen: Partielle Hämolyse bei 0,3 % Pyrogallol; (also Summation der Wirkung); bei 10 % Pyrogallol sogar komplett ungelöst.

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß nur bei starker Konzentration von Pyrogallollösungen eine schützende Wirkung für die Erythrozyten stattfindet und daß eine 0,03 proz. Saponinlösung, welche allein löst, nicht lösend auf Blut wirkt, das mit 10 % Pyrogallollösung vorbehandelt ist. Dagegen wirkt eine schwache, allein nicht lösende Pyrogallollösung nicht schützend gegen lytische Saponinlösung; es ist also durch Saponin Wirkung stärker als eine 0,3 proz. Pyrogallollösung, d. h. bei 0,03 proz. Saponinlösung erhalten wir gegenüber 0,03 % Pyrogallol komplette Hämolyse und die schützende Wirkung der schwachen 0,3 proz. Pyrogallollösung kommt hier nicht zur Geltung. Nur die starken Pyrogallollösungen schützen also.

Wir finden bei Pyrogallol eine Kurve der lytischen Wirkung derart, daß schwache und starke Lösungen nicht hämolysieren, daß dagegen mittlere Lösungen hämolysieren. — Bringen wir also Pyrogallol mit eben schwach lytischer Saponinlösung und Blut zusammen, so ergibt sich der Schluß, daß schwache allein nicht lösende Pyrogallollösungen gegen eben lytische Saponinlösungen nicht schützen, daß starke nicht lösende Pyrogallollösungen gegen lytische Saponinlösung schützen und daß bei Zusammenbringen mittlerer lytischer Pyrogallollösung mit Blut und lysieren-

der Saponinlösung keine der beiden lytischen Wirkungen hier auftritt, sondern das Pyrogallol als der stärkere Faktor hier das Blut vor dem Saponin schützt.

Vergleichen wir die Resultate der Resistenzversuche des in vivo und in vitro pyrogallolvergifteten Blutes mit denen, die bei Pyrodin konstatiert wurden, so ist hier zu sagen, daß das Pyrogallol, auf das Blut in vivo einwirkend, eine sehr geringe Verminderung der Resistenz gegen Saponinlösung verursacht, im Gegensatz zu Pyrodin, welches, in vivo verabfolgt, die Resistenz erhöht; daß dagegen Pyrogallol auf das Blut in vitro einwirkend, ebenfalls durch eine Art Gerbung eine pachydermische Erhöhung der Resistenz gegen Saponinlösung verursacht, ähnwie Pyrodin. In vitro wirken also beide Giftarten ähnlich, in vivo dagegen durchaus different.

Am Schluß sollen noch die wesentlichsten Ergebnisse unseres Themas

1. in bezug auf die morphologische Blutveränderung,
2. in bezug auf den Einfluß des Pyrogallols auf das Blut in vitro,
3. in bezug auf die Resistenz des in vitro mit Pyrogallol vergifteten Blutes gegen Saponin,
4. in bezug auf die Resistenz des in vivo mit Pyrogallol vergifteten Blutes
   - α) gegen Saponin,
   - β) gegen Pyrogallol

zusammengestellt werden.

1. Was die morphologische Blutveränderung anbetrifft, so ist hervorzuheben, daß das Pyrogallol starke Anämie, deutliche Anisozytose, aber keine Hyperchromie, sowie keine typischen Heinzkörperchen hervorruft.

Am blutbildenden Apparat entspricht der Befund dem der einfachen hochgradigen Anämie des Menschen.

2. Was den Einfluß des Pyrogallolgiftes auf das Blut in vitro betrifft so ist zu sagen, daß nur bei mittelstarken Konzentrationen eine Lyse des Blutes stattfindet; bei schwachen Konzentrationen keine Änderung der Blutkörperchen; bei starken Konzentrationen keine Lyse, sondern im Gegenteil eine Gerbung der Blutkörperchen erzielt wird.

3. Was die Resistenz des in vitro mit Pyrogallol vergifteten Blutes gegen Saponinlösung anbetrifft, so ist zu bemerken, daß die starken Pyrogallollösungen gegen starke Saponinlösungen schützen, also die Resistenz erhöhten.

Schwache Pyrogallollösungen kommen nicht zur Geltung gegen starke Saponinlösungen, doch kommen sie zur Geltung gegen schwache Saponinlösung, d. h. sie schützen hier nicht, sondern verstärken die Wirkung.

Mittelstarke Pyrogallollösungen schützen gegen schwache und starke Saponinlösungen, also keine Summation; Resistenz gegen Saponin wird erhöht. Z. B. 0,5 proz. Pyrogallollösung gegen 0,002 proz. und 0,03 proz. Saponinlösung ergibt nur partielle Hämolyse.

4. Was die Resistenz des in vivo mit Pyrogallol vergifteten Blutes gegen Saponinlösung anbetrifft, so ist zu sagen, daß sie eher leicht etwas vermindert gegenüber der Norm ist. Die Resistenz der Erythrozyten der vergifteten Tiere, also der giftanämischen Erythrozyten gegen Pyrogallollösung, haben wir leider nicht festgestellt.

Das Thema und der Plan der vorstehenden Arbeit wurde von Herrn Prof. A. Pappenheim gestellt, der auch meine Resultate kontrollierte.

Literatur.

1. Bostraem, Arch. f. klin. Medizin 1883, Bd. XXXII, S. 209.
2. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 34.
3. Stadelmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIV, S. 23 u. 422.
   Joanowicz und Pick, Zeitschr. f. Pathol. u. Therapie, Bd. VII, S. 185.
4. Filehne, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. IX.
   L. Lewin, Virchows Archiv 1879, Bd. LXLVI, S. 443.
   Jaffé, Zeitschr. f. physikalische Chemie, Bd. II, S. 61.
5. Marchand, Virchows Archiv, Bd. LXXVII.
   Jaederholm, Zeitschr. f. Biol. 1877, Bd. XII, von Mehring, Berlin 1885.
   O. Huber, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Bd. XLI, S. 1923.
6. Riess, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 781.
7. Claude Bernard, Leçons sur le propriéé physiol. etc., Paris 1859.
8. Personne, Comp. rend., t. LXIX, p. 744.
9. Judell, Med.-chem. Untersuch. aus d. Laboratorium von Hoppe-Seyler 1867.
10. Wedl, Über die Einwirkung der Pyrogallussäure auf die roten Blutkörperchen. Sitzungsber. der k. k. Akademie zu Wien. Mathem.-naturw. Kl. 1871, Bd. LXIV, S. 405.
11. Neisser, Klinisches und Experimentelles zur Wirkung von Pyrogallussäure. Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. I, S. 94.
12. Affanassiew, Über Ikterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und anderen Blutkörperchen zerstörende Agentien. Zeitschr. f. klinische Med. 1883, Bd. VI, S. 397.
    — Über die pathologisch-anatomische Veränderung in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Ikterus verbundenen Vergiftungen. Virch. Archiv, Bd. XCVIII, S. 460.

13. E. Baumann und Herter, Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, S. 250.
14. T. W. Tallquist, Über experimentelle Blutgiftanämien 1899.
15. Friedstein, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. Fol. Haem., Bd. XII, S. 249.
16. P. Morawitz und J. Pratt, Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämien. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35.
17. S. Itami und J. Pratt, Über Veränderung der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. XVIII S. 303.
18. J. Sattler, Über experimentelle erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Fol. Haem., Bd. IX, S. 534.
19. F. Rosenthal, Die exp. Pachydermie der Erythrozyten bei Phenylhydrazinanämie. Fol. Haem., Bd. X, S. 253.
20. Chr. Rowe, Das Verhalten der Resistenz und die Veränderungen der Stromata der Erythrozyten bei Vergiftungen von Phenylhydrazin und Hydrazobenzol. Ref. Fol. Haem., Bd. XIII, S. 359.
21. Suzuki, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Erythrozytenveränderungen bei Pyrodinvergiftung. Fol. Haem., Bd. XIII, S. 225.

LEBENSLAUF.

Ich, Israil Schapiro, mosaischer Konfession, bin am 5. Januar 1885 zu Grodowka (Rußland) als Sohn eines Kaufmanns geboren. Im Jahre 1907 absolvierte ich das Gymnasium. Seit 1908 war ich fünf Semester lang an der medizinischen Fakultät zu Zürich immatrikuliert, wo ich auch mein Physikum bestanden habe; seit 1910 bin ich an der medizinischen Fakultät zu Berlin immatrikuliert.